



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 10/10

Int. Cl.:

C 07 d

Gesuchsnr.: 5099/65

Anmeldungsdatum: 11. Mai 1960, 17 1/4 Uhr

Patent erteilt: 15. August 1965

Patentschrift veröffentlicht: 31. Januar 1966

R

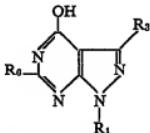
## HAUPTPATENT

CIBA, Aktiengesellschaft, Basel

## Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazolopyrimidine

Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger und Dr. Max Wilhelm, Basel, sind als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der Formel



worin R<sub>6</sub> Methyl oder Athyl bedeutet, R<sub>3</sub> für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest steht und R<sub>1</sub> einen Oxaalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest oder einen Alkylrest mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ihrer Salze.

In den neuen Verbindungen kommen als Alkylreste insbesondere niedere Alkylreste, wie Methyl-, Athyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methylbutyl-(3)- oder Hexylreste, und als Oxa-alkylreste z. B. 3-Oxa-pentyl-(5)- oder 3-Oxa-heptyl-(6)-reste in Betracht.

Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylreste sind beispielsweise Cyclopentyl- oder Cyclohexylreste, oder Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-methyl-, -äthyl- oder -propylreste.

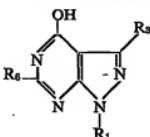
Als Aralkylreste kommen insbesondere Phenylalkylreste, wie 1- oder 2-Phenyläthyl- oder Phenylmethylreste in Frage, in denen die aromatischen Kerne Substituenten tragen können, wie niedere Alkylreste oder freie oder substituierte Hydroxy-, Amino- oder Mercaptogruppen, Halogenatome, Trifluoromethyl- oder Nitrogruppen. In den genannten substituierten Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen sind die Substituenten insbesondere solche

der oben genannten Art, vor allem niedere Alkylreste, so dass es sich z. B. um Methoxy-, Athoxy-, Propoxy- oder Butoxygruppen, entsprechende Alkylmercaptogruppen, Alkylendioxygruppen, wie Methylenedioxygruppen, Mono- oder Dialkylamino gruppen, wie Mono- oder Dimethyl-, -äthyl-, -propyl-, -butyl-, oder -pentylamino gruppen handelt. Als Halogenatome sind vor allem Fluor, Chlor- oder Bromatome zu nennen. Die Alkylreste können mehrere Arylreste enthalten, wie z. B. im Diphenylmethylrest.

Als Heterocyclalkylreste seien beispielsweise Pyridylmethyl-, Phenyl- oder Furfurylreste, die im heterocyclischen Rest wie oben für die Arylreste angegeben, substituiert sein können, genannt.

Die neuen Verbindungen und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind sie coronarerweiternd wirksam. Die neuen Verbindungen können somit als Heilmittel, insbesondere bei Durchblutungsstörungen des Herzmusels, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen.

Besonders wertvoll als coronarerweiternde Mittel sind Verbindungen der Formel

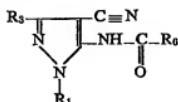


und ihre tautomeren Formen und Salze davon, worin R<sub>3</sub> für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R<sub>6</sub> Methyl oder Athyl darstellt und R<sub>1</sub> einen Cycloalkyl-

rest, wie Cyclopentyl oder Cyclohexyl, oder vor allem einen Alkyrest mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen, wie Isopropyl, Butyl-(2), Pentyl-(2) oder (3), oder einen Oxaalkylrest, wie 3-Oxa-pentyl-(5) oder 5-Oxa-heptyl-(6) darstellt.

Zu nennen ist besonders das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-äthyl-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin und seine Salze.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen besteht darin, dass man in einem Nitril der Formel



die Nitrilgruppe durch Hydrolyse in die Carbamylgruppe überführt, z. B. durch Behandlung mit Alkalien in Gegenwart von Oxidationsmitteln, wie

15 Wasserstoffsperoxyd, und das erhaltene Produkt cyclisiert. Dabei kann der Ringschluss gleichzeitig mit der Umwandlung in die Carbamylgruppe erfolgen.

Die erhaltenen 4-Hydroxy-pyrazolopyrimidine können in üblicher Weise in ihre Salze mit Basen, z. B. in ihre Metallsalze, wie Alkalimetallsalze umgewandelt werden, z. B. durch Lösen in Alkalilösungen. Die Salze ihrerseits lassen sich in die freien Hydroxyverbindungen umwandeln, zweckmäßig durch Behandlung mit Säuren.

Die neuen, pharmakologisch wertvollen Verbindungen, ihre Salze oder entsprechende Gemische können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Diese enthalten die genannten 20 Verbindungen in Mischung mit einem für die enteralen oder parenteralen Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial.

Die verfahrensgemäßen erhaltenen Endstoffe sind aber auch wertvolle Zwischenprodukte, z. B. für die Herstellung der im Schweizer Patent Nr. 390264 beschriebenen 4-Aminoverbindungen.

Sofern die beim erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Ausgangsstoffe neu sind, lassen sie sich nach an sich bekannten Methoden herstellen.

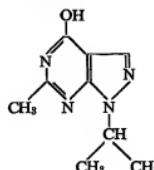
Als Ausgangsstoffe werden gemäß der vorliegenden Erfindung vorzugsweise diejenigen verwendet, die zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Endstoffen führen.

45 Im nachfolgenden Beispiel sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

### Beispiel

30 g 2-Isopropyl-3-amino-4-pyrazol-carbonsäure-nitril werden mit 68 ml Acetanhydrid während 10 50 Stunden am Rückfluss gekocht. Der aus der eingedampften Reaktionslösung erhaltene Rückstand wird

einmal aus Äther und anschließend aus Wasser umgelöst. Die Mutterlauge wird eingedampft und man erhält eine zäfflüssige Masse, die das 2-Isopropyl-3-(acetamino)-4-pyrazol-carbonsäurenitril enthält. 55 3,84 g dieser Masse werden in 14 ml 10%iger wässriger Kalilauge und 30 ml 3%igem Wasserstoff-speroxyd während 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Man filtriert von wenig Unlöslichem ab, säuert das Filtrat mit 2-*n*. Salzsäure an, worauf sich 60 das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin der Formel

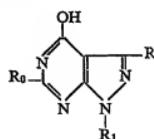


ausscheidet. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol beträgt der F. 195-196°.

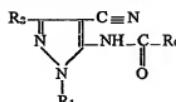
In analoger Weise kann man das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-äthyl-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin, F. 180 bis 182° (aus Athanol) herstellen.

### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidinen der Formel



70 worin  $\text{R}_3$  Methyl oder Äthyl bedeutet,  $\text{R}_3$  für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkyrest steht und  $\text{R}_1$  einen Oxaalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocycloalkylrest oder einen Alkyrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem Nitril der Formel



die Nitrilgruppe durch Hydrolyse in die Carbamylgruppe überführt, und das erhaltene Produkt cyclisiert.

**UNTERANSPRUCHE**

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse durch Behandlung mit Alkalien in Gegenwart von Oxydationsmitteln durchführt.

2. Verfahren nach Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Oxydationsmittel Wasserstoffsuperoxyd verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin

$R_1$  einen Cycloalkylrest oder einen Alkylrest mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und  $R_9$  den Methyl- oder Äthylrest bedeutet.

4. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man von Verbindungen ausgeht, worin  $R_1$  den Isopropylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_9$  den Äthylrest bedeutet.

15

20

CIBA Aktiengesellschaft